Aus der Universitäts-Nervenklinik Halle a. d. S.

Klinische Untersuchungen mit einem neuen Schlafmittel „ELDORAL".

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von
Marianne Gielen
appr. Ärztin

Druck von Kupky & Dietze (Inh. C. und R. Müller), Radebeul-Dresden
1935

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Referent: Professor Dr. Pönitz,

Korreferent: Professor Dr. Geßner.

Meinen Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544704_0085

Ein wichtiges und großes Betätigungsfeld des praktischen sowohl als auch des Anstaltsarztes ist die Bekämpfung der Schlafstörungen. Eine wirksame Therapie wird man jedoch erst nach Kenntnis der **Physiologie des Schlafes** und der jeweiligen Ursache der Störung treiben können.

Während sich frühere Autoren bei Behandlung des Schlafproblems hauptsächlich mit den Vorgängen im Zentralnervensystem, und zwar vorzugsweise im Großhirn beschäftigten — denn die Bewußtseinsveränderung ist ja bei weitem das eindrucksvollste Symptom des Schlafes — wissen wir heute, daß sich im Schlafe nicht nur das Gehirn, sondern der gesamte Körper in einem veränderten Zustande befindet. Economo unterscheidet Hirnschlaf und Körperschlaf und bezeichnet als Hirnschlaf die Veränderung der psychischen und als Körperschlaf die Veränderung der animalen und vegetativen Funktionen. Im Schlaf überwiegt der Vagustonus. Demgemäß kommt es zu einer Pulsverlangsamung, einem Erschlaffen der peripheren Gefäße und einer Blutdruckherabsetzung. Der Blutdruck, der im Wachen auf Verabreichung von 1 mg Adrenalin subkutan um 20 bis 25 mm Hg steigt, wird im Schlafe durch die gleiche Menge Adrenalin nicht oder fast nicht beeinflußt (Heilig und Hoff). Der Gehalt des Blutes an Zucker steigt, und zwar parellel mit der Schlaftiefe. Heilig und Hoff fanden, daß auch der Kalziumspiegel des Blutes steigt, während Demole, Thomann und Cloetta eine Erniedrigung des Ca-Gehaltes im Blute, dagegen eine Anhäufung von Ca-Ionen in der Gegend des Infundibulums feststellten. Auch H. Fischer fand eine Abnahme des Ca-Spiegels im Blute bei Schlaf und Narkose. Die Atmung ist im Schlaf verlangsamt, die costale Atmung tritt gegenüber der Zwerchfellatmung stärker hervor. Die Erregbarkeit des Atemzentrums ist herabgesetzt, ebenso ist das Wärmeregulierungszentrum im Schlaf weniger erregbar. Besonders eindrucksvoll sehen wir das letztere bei winterschlafenden Tieren, die bekanntlich während dieser Zeit fast poikilotherm werden. Speichel-, Schleim- und Tränendrüsen setzen ihre Tätigkeit herab, während die Schweißsekretion zunimmt. Die Nieren scheiden weniger Flüssigkeit aus, liefern aber einen konzentrierteren Harn. Die Tätigkeit der Ver-

dauungsdrüsen ist wenig verändert, doch macht sich ein Hungergefühl im Schlafe fast nicht bemerkbar. Die Reflexerregbarkeit ist mehr oder weniger herabgesetzt. Die Bulbi sind nach oben außen gerollt, der Sphinkter iridis befindet sich in maximaler Kontraktion. Kontrahiert sind auch der orbicularis oculi, der Sphinkter ani und vesicae. Die übrige quergestreifte Muskulatur ist in ihrem Tonus herabgesetzt, während die glatte Muskulatur zu Spasmen neigt. Bekannt ist, daß Asthmaanfälle, Nieren- und Gallenkoliken die Menschen besonders häufig nachts im Schlafe befallen.

Das Bewußtsein ist im Schlafe nicht erloschen, sondern in einem veränderten Zustande, den Marburg „Schlafbewußtsein" nennt. Die „Kopfuhr", die elektive Erweckbarkeit bestimmter Personen durch bestimmte Reize, endlich die Umwandlung unterschwelliger, nicht zum Erwachen führender Reize in Träume beweisen das Vorhandensein eines solchen Schlafbewußtseins. Dies alles beweist, daß der Schlaf keine bloße Ruhe, sondern ein anderer Zustand des Organismus ist.

Die Mehrzahl der Autoren ist heute der Meinung, daß das Einschlafen kein passives Gleitenlassen, sondern ein aktiver Vorgang ist, der durch die Tätigkeit eines Schlafsteuerungszentrums in Bewegung gesetzt wird. Über die Lokalisation dieses Zentrums besteht noch keine vollkommen einheitliche Ansicht. Trömner verlegt es auf Grund theoretischer Überlegungen in den Thalamus. Demole fand als Schlafzentrum auf Grund von Injektionsversuchen an Katzen das parainfundibulare Nervengebiet. Economo lokalisiert es auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen an den Gehirnen Encephalitiskranker im Übergangsteile des Zwischen- und Mittelhirns am Grunde des 3. Ventrikels. Die Tierversuche von Heß, der durch Reizung dieser Gegend mit feinen Elektroden bei Katzen Schlaf erzeugte, geben Economo recht. Dieses Schlafsteuerungszentrum bewirkt durch aktive Hemmung der vom und zum Großhirn laufenden Reizleitungsbahnen sowie durch Regulierung der vegetativen Zentren einen Reizmangel, der dem Eintritt des Schlafes förderlich ist. Diese Hemmung ist durch stärkere Reize jederzeit durchbrechbar, d. h. der Schlafende ist im Gegensatz zum Narkotisierten oder sich in einem sonstigen schlafähnlichen Zustande Befindlichen erweckbar. Als auslösender Faktor für die Funktion des Schlafsteuerungszentrums nimmt Economo mit vielen anderen an, daß Ermüdungsstoffe eine Rolle spielen, die sich im Wachen im Blute angesammelt haben. Allein können es diese Ermüdungsstoffe aber nicht sein; denn wir schlafen ja auch ohne Er-

müdung, gewohnheitsmäßig, zu bestimmten Zeiten. Trömner spricht von einem „Schlaftrieb", der prophylaktisch gegen Erschöpfung wirkt. Economo äußert die Ansicht, daß dem schlafregulierenden Apparat eine gewisse autonome Periodizität eigen sei, und zwar angeboren. Dafür würde sprechen, daß auch das großhirnlose Tier und der Anencephalus periodisch schlafen und wachen. Heß läßt diese Periodizität nur in dem Sinne gelten, daß die Einflüsse des Tagesrhythmus zu Faktoren geworden sind im Sinne eines bedingten Reflexes. Das Schlafsteuerungszentrum ist ein vegetatives Zentrum und bildet mit den übrigen vegetativen Zentren vielleicht eine Einheit, ist aber sowohl lokalisatorisch als auch in seiner chemischen Affinität zu Virus und Toxinen von den übrigen zu trennen (Economo).

Aufgabe des Schlafes ist Restitution und Aufbau, Prophylaxe gegen Erschöpfung. Er ist für die Erhaltung des Organismus ebenso wichtig oder wichtiger als die Nahrungsaufnahme. Das neugeborene Kind schläft fast ununterbrochen den ganzen Tag. Im ersten Lebensjahre ist es etwa sechs Stunden des Tages wach, bis zum fünften Jahre schläft es ungefähr 14 Stunden, in der Schulzeit 10 bis 12 Stunden. Der Erwachsene bis zum 50. Lebensjahre braucht in der Regel acht bis neun Stunden Schlaf, doch bestehen hier große individuelle Unterschiede. Es gibt Menschen, die mit durchschnittlich sechs bis sieben Stunden Schlaf auskommen, und andere, die ohne einen zehnstündigen Schlaf arbeitsunfähig sind. Nach dem 50. Lebensjahre sinkt das Schlafbedürfnis auf fünf bis sechs, nach dem 65. Jahre auf drei bis vier Stunden. Genesende und Entkräftete brauchen naturgemäß viel Schlaf.

Nach all dem Ausgeführten ist es leicht begreiflich, daß länger andauernde Schlafstörungen, gleichgültig, welche Ursache sie haben, die übelsten Folgen für die Gesundheit des Gesamtorganismus haben müssen. Sie führen zur Erschöpfung und damit zu verminderter Widerstandsfähigkeit Schädigungen jeder Art gegenüber. Im fernen Osten soll man früher Verurteilte dadurch zu Tode gebracht haben, daß man sie mit Gewalt am Schlafen hinderte. Man braucht sich im übrigen nur selbst zu beobachten, um zu sehen, wie stark herabgesetzt Arbeitskraft und Leistungsfähigkeit sind, wenn der genügende Schlaf aus dem einen oder dem anderen Grunde fehlt.

Die **Ursachen der Schlafstörungen** sind äußerst mannigfaltig. Man könnte sie einteilen in körperlich und seelisch bedingte. Zu den ersten gehören 1. die indirekt durch Schmerzen, Dyspnoe, Harndrang usw. hervorgerufenen, 2. die bei Encephalitis und Tumoren

der Gegend des Schlafzentrums vorkommenden Schlafstörungen. Bei diesen wird die Therapie der Schlafstörung im wesentlichen mit der des zugrunde liegenden Leidens zusammenfallen, zum mindesten wird eine Therapie der Schlafstörung als solche nur dann einzusetzen haben, wenn sie wesentlich zur Verschlimmerung des Grundleidens beiträgt. Komplizierter und zumeist hartnäckiger sind die psychisch bedingten Schlafstörungen. Daß starke Affekte, fremde Umgebung, ein fremdes Bett usw. auch dem Gesunden vorübergehend den Schlaf rauben können, ist allgemein bekannt und führt die Leute wohl kaum einmal zum Arzt. Im allgemeinen wird eine solche Schlafstörung bei einem wirklich gesunden Menschen auch nicht lange anhalten. Chronische psychisch bedingte Schlafstörungen finden wir in der Hauptsache bei drei Gruppen: den Neurasthenikern, den Hysterikern und den Psychosen. Organisch bedingte Schlafstörungen können eine psychische Komponente haben, ja, haben sie sogar in den meisten Fällen, und häufig wird die Schlaflosigkeit nach Behebung der körperlichen Ursache psychisch fixiert.

Bei der Beurteilung von Schlafstörungen ist es notwendig zu wissen, daß es normalerweise einen Abend- und einen Morgentypus gibt. Die Menschen mit dem Abendtypus erreichen sehr rasch nach dem Einschlafen, meist schon in der ersten Stunde, die größte Schlaftiefe, die in der zweiten oder dritten Stunde schnell absinkt. Bis zum Morgen verflacht sich der Schlaf mit geringen Schwankungen. Diese Menschen werden abends rasch müde und erwachen morgens erfrischt. Die Menschen mit Morgentypus erreichen erst in der dritten Schlafstunde ihre größte Schlaftiefe, die aber nie so tief ist wie bei den anderen. Gegen Morgen vertieft sich der Schlaf zum zweiten Mal. Diese Menschen vertragen eine Verkürzung ihres Morgenschlafes sehr schlecht, können dagegen bis spät in die Nacht arbeiten. Man findet diesen Typus besonders viel bei geistigen Arbeitern. Manche Autoren bezeichnen diesen Typus schon als abnorm.

Was die **Formen der Schlafstörungen** angeht, so kann man sie in quantitative und qualitative differenzieren. Die quantitativen betreffen, wie schon die Bezeichnung sagt, die Menge des Schlafes, während die qualitativen sich auf die Schlaftiefe beziehen. In der Praxis werden meist beide kombiniert vorkommen. Eine weitere Einteilung ist die in Einschlaf- und Durchschlafstörungen. Auch diese sind häufig kombiniert, doch findet man nicht selten Patienten, die nach einer ungewöhnlich langen Einschlafzeit die ganze Nacht gut durchschlafen, und wieder andere, die prompt eingeschlafen sind, nach zwei bis drei

Stunden wieder erwachen und dann die ganze Nacht keinen oder nur sehr flüchtigen und unruhigen Schlaf finden. Kann man keine körperlichen Gründe, wozu auch zu reichliche Abendmahlzeiten, ein unbequemes Lager, Aufenthalt in größeren Höhen usw. zu rechnen sind, feststellen, so muß man nach Ursachen psychischer Art suchen. Es ist insofern wichtig, diese aufzudecken, als man besonders bei Hysterikern und Psychopathen dann und wann ohne jedes Mittel, nur durch Suggestion die Schlafstörung beheben kann. Eine große Rolle spielt bei jeder psychisch bedingten Schlafstörung der Angstaffekt. Depressionen beginnen häufig mit Schlafstörungen, die durch unklare ängstliche Vorstellungen hervorgerufen werden. Sehr häufig spielt bei chronischen Schlafstörungen der feste Glaube des Patienten an seine eigene Schlaflosigkeit eine große Rolle. Es ist dies besonders bei psycholabilen Hysterikern und Psychopathen der Fall, bei denen vielleicht zunächst eine organische Erkrankung, eine heftige Aufregung oder dergleichen den Schlaf verscheuchte, bei denen aber nach Aufhören der Ursache die Schlafstörung psychisch fixiert wurde. Je mehr diese Menschen sich bemühen, den Schlaf durch ihren Willen herbeizuführen, um so weniger haben sie damit Erfolg und um so stärker wird gleichzeitig ihre Überzeugung, beim besten Willen nicht schlafen zu können. Psychosen, besonders das manisch-depressive Irresein, aber auch Schizophrenien und Paralysen sind fast immer von Schlafstörungen begleitet.

Bei der **Behandlung von Schlafstörungen** wäre es falsch, in jedem Falle sofort zum Schlafmittel zu greifen. Häufig genügen andere Maßnahmen, Regelung der Diät am Abend, Verbot des Lesens im Bett, Hydrotherapie und Suggestion, um ausreichenden Schlaf zu erzielen. Das Schlafmittel sollte stets die letzte Rettung bleiben, zu der der Arzt greift. Zwar ist die momentane Schädigung, wenn das Mittel in kleinen Dosen genommen wird, gleich Null, doch ist bei entsprechend veranlagten Personen zu befürchten, daß nach gewisser Zeit die Gewöhnung eintritt, besonders wenn es sich um ein Schlafmittel handelt, das wie das Phanodorm und das Evipan bei manchen Personen eine euphorisierende Nebenwirkung hat. Schon Goldscheider hat 1914 gesagt, man solle Schlafmittel nur in folgenden Fällen verordnen:

1. beim Versagen psychischer, physikalischer und mechanischer Methoden,
2. wenn es auf sofortige Schlafwirkung ankommt,

3. um dem physiologischen und psychologischen Circulus vitiosus vorzubeugen,
4. bei Psychosen.

Seit das Chloralhydrat in die Therapie eingeführt wurde, hat die Industrie zahlreiche Schlafmittel verschiedener Art hergestellt. Die Schlafwirkung eines Mittels beruht nicht so sehr auf seiner chemischen Konstitution, wie vor allem auf seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften; besonders auf seiner Lipoidlöslichkeit. So ist erklärlich, daß chemisch so vollkommen verschiedene Substanzen schlaferzeugend wirken. Eine direkte Einwirkung auf das Schlafsteuerungszentrum durch ein Schlafmittel ist nicht bekannt, vielmehr bewirken die Schlafmittel eine Unterbrechung der Erregungsleitung für Weckreize oder eine Ausschaltung der Erregungsquellen im Großhirn und Hirnstamm. Pick unterscheidet Mittel, die vorzugsweise auf das Großhirn wirken und Mittel, deren Angriffsgebiet vorzugsweise der Hirnstamm ist. Zu den ersteren rechnet er hauptsächlich das Paraldehyd, die Brompräparate und das Chloralhydrat; zu den letzteren die Barbitursäure-Derivate und das Scopolamin. Die Stammittel finden sich, selbst wenn sie in toxischen Dosen gegeben werden, bei Untersuchungen nur in ganz geringer Menge im Großhirn, dagegen gehäuft im Corpus striatum, im Thalamus und im Zwischenhirn (Untersuchungen von Keeser und Ehrismann, die beide auf verschiedenen Wegen zu demselben Resultat gekommen sind). Die Rindenmittel wirken primär lähmend auf die Großhirnrinde und nach O. Wuth durch diese Lähmung zunächst erregend auf das Atemzentrum. Die Rindenmittel sind für gewöhnlich gefahrloser und wirken erst in außerordentlich hohen Dosen toxisch. Ein Fall ist bekannt geworden, wo aus Versehen 50 g Paraldehyd gegeben worden waren, ohne daß nachhaltige Folgeerscheinungen bemerkbar wurden. Bei den Stammitteln ist es begreiflicherweise anders. Schon ihr Angriffspunkt in der Nachbarschaft der lebenswichtigen vegetativen Zentren läßt an eine ungleich größere Toxicität denken. Und so haben wir denn auch bei den Barbitursäure-Derivaten schon in therapeutischen Dosen alle möglichen Nebenwirkungen, die, so lange das Mittel in geringen Mengen genommen wird, belanglos bleiben, die aber bei hohen Dosen lebensbedrohend werden können.

So wirken Barbitursäure-Präparate z. B. lähmend auf das Atemzentrum und auf das Vasomotorenzentrum. Die Diurese wird gehemmt,

das Brechzentrum wird weniger empfindlich. Bekannt ist die krampfstillende Wirkung des Luminals.

In bezug auf ihre Wirkungsweise werden Einschlafmittel, Durchschlafmittel und Spätschlafmittel unterschieden. Richtunggebend für diese Einteilung ist die Löslichkeit, Resorbierbarkeit und Ausscheidungsmöglichkeit des Mittels. Ein leicht im Körper lösliches und somit auch schnell resorbierbares Mittel wird auch schnell an seinen Bestimmungsort kommen und wirken können. Für gewöhnlich wird dieses gleiche Mittel auch rasch wieder ausgeschieden werden. Seine Wirksamkeit wird sich infolgedessen nur auf eine geringe Zeit erstrecken; es wirkt also als Einschlafmittel. Typische Einschlafmittel sind die verschiedenen bromhaltigen Schlafmittel, die man zuweilen auch als Sedativa gibt, wie Adalin, Bromural usw., aber auch das Evipan. Bei ausgesprochenen Einschlafstörungen wird man mit diesen Präparaten auskommen können.

Bei der zweiten Gruppe haben wir es schon mit weniger leicht löslichen Präparaten zu tun. Die Patienten schlafen nicht so schnell ein; dafür ist aber auch die Wirkung des Mittels nachhaltiger, da es ja nicht so rasch ausgeschieden wird. In diese Gruppe gehört der größte Teil der Barbitursäure-Präparate vom Veronal bis zum Phanodorm, die natürlich in dem Grad ihrer Wirkungsweise verschieden sind. Diese Gruppe ist es, die wir besonders in der psychiatrischen Praxis benötigen.

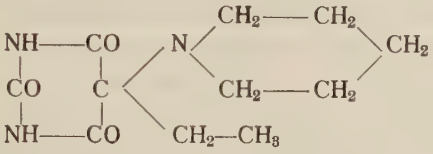
Von der dritten Gruppe, die besonders durch das Sulfonal und Trional repräsentiert wird, wird selten Gebrauch gemacht, da diese Mittel schon bei verhältnismäßig kurzdauerndem Gebrauch nicht ungefährlich sind. Die Gefahr liegt in der sogenannten Cumulation, d. h. das schwer lösliche Mittel wird so langsam ausgeschieden, daß bei Verabreichung am nächsten Tage sich immer noch Reste im Körper befinden und so allmählich toxisch wirkende Mengen der Substanz im Körper aufgespeichert werden. Auch das Veronal ist von dieser Eigenschaft nicht ganz frei.

Daneben ist es vielleicht aber auch zweckmäßig, für die praktische Verwendung von Schlafmitteln eine Teilung vorzunehmen, insofern man die Mittel, die bei dem durchschnittlichen gesunden Menschen den Schlaf erzwingen, von solchen trennt, die nur gewissermaßen eine Schlafbereitschaft herbeiführen. Diese Unterscheidung ist natürlich nicht absolut vorhanden, da es fließende Übergänge gibt, und gilt auch nur für die dem betreffenden Präparat jeweils eigentümliche Dosierung.

Immerhin erscheint sie deshalb vielleicht angebracht, weil man immer nur das Schlafmittel verwenden soll, das in einem gegebenen Fall eben Schlaf erzeugt. Der durch Narcotica erzeugte Schlaf ist ja bekanntlich dem physiologischen Schlaf um so ähnlicher, je geringer die narkotische Wirkung des Mittels ist. Man wird also überall da, wo ein einmaliges schweres psychisches Trauma vorliegt, zu stark wirkenden Mitteln greifen, während man für die meist über einen längeren Zeitraum notwendige Anwendung des Schlafmittels sich lieber auf leichter wirkende Präparate beschränkt, die auch eher die Gefahr ausschließen, daß der Nervöse sonst zu leicht vom Schlafmittel abhängig wird.

Es ist in gewissem Umfange eine gemeinsame Eigenschaft aller Schlafmittel, Gewöhnung hervorzurufen, d. h. bei längerem Gebrauch verlieren die zunächst völlig ausreichenden Mengen ihre Wirkung und um Schlaf zu erzielen, muß entweder die Dosis gesteigert oder das Mittel gewechselt werden. Hierin kann eine große Gefahr liegen, insofern der Patient, der gewisse Schlafmittel ohne Rezept in der Apotheke bekommt, leicht dazu kommt, eigenmächtig die Dosis zu steigern, und so langsam von seinem Schlafmittel abhängig wird. Es liegt also eine ähnliche Gefahr vor wie bei Morphium. Freilich sind es hier wie dort nicht alle Menschen, die von gelegentlichem Schlafmittelgebrauch zum Schlafmittelmißbrauch kommen. Vorzugsweise sind es auch hier haltlose Psychopathen, und häufig ist es vorgekommen, daß ein früherer Morphinist nach der Entziehung zum Schlafmittelmißbrauch kam. Fast völlig gefahrlos ist es in dieser Hinsicht, bei Psychosen Schlafmittel zu geben. Fast nie kommt es vor, daß ein Manisch-Depressiver nach abgeklungenem Schub weiter Schlafmittel nimmt. In der psychiatrischen Praxis kann man ohne Schlafmittel nur schwer auskommen, denn der Schaden, der den Patienten durch ihre Unruhe und Schlaflosigkeit erwächst, ist so groß, daß man die in diesem Falle immerhin geringe Gefahr der Angewöhnung mit in den Kauf nehmen muß. Es liegt ja auch in der Hand des Arztes, durch geeignete Auswahl und durch Wechsel des Mittels Gewöhnung zu verhindern. Natürlich soll man aber immer erst versuchen, ohne Schlafmittel auszukommen. Daß dies viel häufiger möglich ist, als man früher annahm, das beweisen die Erfahrungen an der Heidelberger psychiatrischen Klinik (Carl Schneider). Allerdings ist hierbei das volle Einsetzen der Persönlichkeit des Arztes notwendig. Wo dies und eine zielstrebige Arbeitstherapie nicht möglich sind, wird man immer noch geeignete Schlafmittel anwenden müssen.

Wir haben in unserer Klinik ein neues Schlafmittel, das ELDORAL (Heyden) geprüft. Es gehört nach der von uns vorgenommenen Einteilung in die zweite Gruppe, also zu den die Schlafbereitschaft schaffenden Präparaten. ELDORAL ist Äthylpentamethylen-Uramil von der Formel:



ELDORAL gehört, wenn man die alte Einteilung in Hirnstamm- und Hirnrindenmittel beibehalten will, zu den Hirnstammitteln. Es kommt in Form von leicht teilbaren Tabletten zu 0,25 g in den Handel.

Mit dem Mittel wurden Tierversuche im Leipziger und Hallischen Pharmakologischen Institut an Ratten und Katzen angestellt. Die Ergebnisse sind kurz folgende:

Ratte per os (Aufschwemmung):	0,2/100 g	S. L. mehr als 8 Std.
Ratte per os (Aufschwemmung):	0,05/100 g	Torkeln
Katze per os (Aufschwemmung):	0,3/1000 g	S. L. mehr als 56 Std.
Katze per os (Aufschwemmung):	1,0/1000 g	tot am nächsten Morgen
Katze per os (Aufschwemmung):	0,1/1000 g	fast S. L.
Katze per os (Aufschwemmung):	0,8/1000 g	tot am nächsten Morgen.

Klinische Versuche mit ELDORAL.

Es wurde an insgesamt 100 Menschen ausprobiert, 47 Männern und 53 Frauen. Es wirkt bei beiden Geschlechtern in der gleichen Weise. Von den 100 Versuchspersonen waren: 10 Gesunde, 17 Depressionen, 15 Schizophrene, 10 Paralysen, 11 psychogene Erkrankungen und Hysteriker, 1 Chorea Huntington, 8 Arteriosklerotiker, 28 neurologische Erkrankungen.

Zunächst wurden an den Gesunden Einschlafdauer, Wirkung auf Atmung, Puls, Blutdruck und Urin geprüft, sowie die Schlafdauer bestimmt. (Beim Gesunden freilich nicht zuverlässig, da er auch ohne Mittel schläft.) Auch Versuche nach der Rennerschen Methode wurden gemacht, d. h. die Schlafgewohnheit und auch die Suggestion wurden ausgeschaltet, indem das Mittel am Tage gegeben wurde, ohne daß gesagt wurde, daß es ein Schlafmittel war. Über den Wert dieser

Methode kann man jedoch noch streiten; denn ein Schlafmittel ist ja in der Hauptsache dazu da, dem natürlichen Schlafbedürfnis oder dem Willen zum Schlafe entgegenzukommen, d. h. es wird in der Regel dem Patienten zu einer Zeit gegeben, zu der ein Schlafbedürfnis vorhanden ist, es aber aus diesem oder jenem Grunde nicht zum Schlafe kommt. Auch der Gesunde, der ausnahmsweise am Tage schlafen will, da er nachts sich anstrengende Arbeiten vorgenommen hat, nimmt das Schlafmittel mit der Absicht und dem Willen, Schlaf zu erzeugen, er schafft sich möglichst optimale Schlafbedingungen in Form eines weichen Lagers, eines abgedunkelten Zimmers usw. So wird man in der Praxis kaum, eigentlich nur bei einem Teil von psychiatrisch Kranken, die freilich sehr variablen Größen Gewohnheit und Suggestion ausschalten können, was ja auch gar nicht nötig ist. Denn der Kranke fragt wenig nach der Methode, wenn ihm nur geholfen wird. Es könnte freilich entgegengehalten werden, daß man bei Ausschaltung der beiden genannten Faktoren die reine Schlafmittelwirkung auf Kreislauf und Atmung würde kontrollieren können, ohne daß Vorgänge, die sich bei natürlicher Ermüdung abspielen, beeinflussend wirken könnten. Diese Überlegung hat auch mich bewogen, Versuche in dieser Richtung anzustellen. Das Ergebnis lehrte, wenigstens bei E L D O R A L, daß kein Unterschied bestand zwischen den Vorgängen bei dem mit E L D O R A L erzeugten Nachtschlaf und bei dem am Tage herbeigeführten Schlaf. Weiterhin wurden Untersuchungen über die Wirkung auf die Diurese angestellt, dergestalt, daß die nüchternen Versuchspersonen das eine Mal mit, das andere Mal ohne das Präparat eine bestimmte Menge Flüssigkeit tranken. Die Urinausscheidung in den nächsten vier Stunden wurde gemessen.

Die zunächst an Gesunden angestellten Versuche wurden am psychiatrischen und neurologischen Material unserer Klinik wiederholt.

Endlich wurde versucht, das Mittel bei erregten Kranken als Sedativum anzuwenden.

Bei den Versuchen wurde bis zu 1,0 g je dosis gegeben.

Eine Kontrolle von Blutdruck, Puls und Atmung erfolgte in der Weise, daß zunächst vor Zuführung des E L D O R A L gemessen wurde, sodann nach etwa 45 Minuten, der durchschnittlichen Einschlafzeit, nach zwei Stunden und am nächsten Morgen.

Es zeigte sich, daß nach Gaben bis zu 0,6 g der Blutdruck um höchstens 15 mm Hg absank, also in genau demselben Maße wie bei den

Kontrollpersonen, die ohne Schlafmittel sich zu Bett gelegt hatten. Ebenso verhielt es sich mit Puls und Atmung. Bei Gaben von über 0,6 g war die Blutdrucksenkung bis zu 10 mm Hg höher als bei den Kontrollpersonen. Atmung und Pulsfrequenz zeigten keine Abweichungen von den bei unbehandelten Personen gefundenen Werten. Im Urin sind niemals krankhafte Bestandteile nachgewiesen worden, selbst nicht bei regelmäßiger Darreichung von 0,5 g vier Wochen lang. Eine bei einer Patientin nach neuntägiger Darreichung des Mittels aufgetretene leichte Albuminurie war auf eine leichte Angina zurückzuführen und verschwand mit dieser, obwohl das Mittel weitergegeben worden war. Eine nachteilige Wirkung auf den Magen-Darmkanal bei therapeutischen Dosen ist nie beobachtet worden. Nach Gaben von 2,5 g ist nach Versuchen in der Magdeburg-Sudenburger Nervenklinik Erbrechen aufgetreten.

Wie alle Hirnstammittel schränkt das E L D O R A L die Diurese während der Dauer seiner Wirkung etwas ein.

Ein Kollaps ist niemals beobachtet worden, ebensowenig ein Erregungszustand.

Die Einschlafdauer beträgt etwa ¾ bis 1 Stunde. Auch bei höheren Gaben ist sie nicht wesentlich niedriger. Man erzielt mit Dosen von 0,25 g bei Nervösen und leicht Psychotischen im allgemeinen einen tiefen Schlaf von acht bis neun Stunden. Dieser Schlaf gleicht weitgehend dem natürlichen. Die Dosis kann auf das Doppelte, ja auf das Dreifache erhöht werden, ohne daß Schädigungen auftreten, doch sind die Patienten dann meist am nächsten Tage noch müde, gähnen und dämmern vor sich hin, ohne eigentlich zu schlafen. Jedoch gab es, besonders bei den Depressionen, Patienten, die wochenlang 0,5 g bekamen, ohne daß man ihnen eine Ermüdung am nächsten Tage anmerkte. Erwachten die Patienten in der Nacht, wie das besonders bei Arteriosklerotikern manchmal vorkam, so schliefen sie doch leichter wieder ein als ohne Schlafmittel. Für schwer agitierte Depressive, stark erregte Schizophrene und Paralytiker ist das E L D O R A L nicht geeignet, da seine Wirkung, wenn man es a l l e i n in kleineren Dosen gibt, zu milde ist und größere Dosen erfahrungsgemäß nicht gern von diesen Patienten genommen werden. Gute Erfahrungen wurden in solchen Fällen mit Kombinationen mit Paraldehyd gemacht. Immerhin greift man bei extrem starker Unruhe lieber zu den stärker wirkenden „Narkosemitteln" (F r i e d e m a n n). Es war interessant zu beobachten, wie die Wirksamkeit des Mittels nach und nach mit zunehmender Un-

ruhe einiger Patienten schwächer wurde und sich bei deren Beruhigung wieder einstellte. Dies ist ein gewisser Gradmesser der Wirkungstiefe des Mittels, wenn auch nur ein subjektiver, da man den Erregungsgrad eines Patienten schwer objektiv ausdrücken kann. Immerhin kann man sagen, daß mittelschwere Fälle von Geisteskrankheit noch recht gut auf das E L D O R A L reagieren, während es bei schweren Erregungszuständen versagt. E L D O R A L schafft Schlafbereitschaft ohne den Schlaf zu erzwingen.

Fünf Patienten klagten am Morgen nach der ersten Tablette über Kopfschmerzen, leichte Benommenheit und Schwindel. Diese Beschwerden ließen nicht nach, solange das Mittel gegeben wurde, waren am Morgen fühlbar und ließen gegen Mittag nach, ohne daß sie im ganzen zugenommen hätten. Objektiv konnten keine alarmierenden oder auch nur verdächtigen Symptome festgestellt werden. Wegen der subjektiven Beschwerden wurde das Mittel bei diesen Kranken nach acht bis vierzehn Tagen abgesetzt. Es handelte sich bei vier von diesen fünf Patienten um Frauen im Klimakterium oder jenseits desselben, die wegen depressiver oder paranoider Zustände hierher kamen. Die fünfte war eine Depression mit hypochondrischem Einschlag, die auch sonst noch allerhand Klagen anbrachte. Die vier übrigen hatten gleichzeitig einen leicht erhöhten Blutdruck, so daß im Verein mit der schon erwähnten Beobachtung, daß Arteriosklerotiker besonders häufig trotz E L D O R A L nachts aufwachen, wenn sie auch im allgemeinen schnell wieder einschlafen, der Gedanke nahe liegt, daß das Mittel bei Arteriosklerotikern nicht so gut wirkt wie bei anders bedingen Fällen von Schlaflosigkeit.

Bei Erkrankungen, die mit Schmerzen einhergingen, mußte das Präparat mit einem Schmerzlinderungsmittel kombiniert werden. Das Präparat selbst scheint keine oder doch nur eine sehr geringe lindernde Wirkung auf den Schmerz zu haben.

Bei Epileptikern wurde das Mittel nachts gegeben, während am Tage Luminaletten verabreicht wurden. Nächtliche Anfälle traten nicht öfter, aber auch nicht seltener auf, als wenn auch nachts Luminal gegeben wurde. Ein Versuch, das Mittel auch tagsüber als Antiepileptikum zu geben, hatte keinen erkennbaren Erfolg.

Bei Versuchen, das Medikament bei erregten Kranken tagsüber als Sedativum zu geben, waren die Resultate analog den beim Erzeugen des Schlafes. Es versagte bei schweren Erregungszuständen, gleichgültig, ob diese ängstlicher, zorniger oder heiterer Natur waren. Da-

gegen wirkte es bei leichter Unruhe, zwei- bis dreimal am Tage etwa eine halbe Tablette gegeben, recht gut, ohne Schädigungen zu hinterlassen. Es wird gerade vielleicht auch im Zusammenhang mit der früher erwähnten Einteilung der Schlafmittel in solche, die den Schlaf bei durchschnittlichen Menschen erzwingen und solche, die eine gewisse Schlafbereitschaft herbeiführen, für die zuletzt genannte Gruppe auch eine Kombination von Tages- und Abenddosis angewandt werden.

Eine katatone Schizophrene, die negativistisch im Bette lag und nicht zum Reden zu bringen war, begann nach dreimal 0,15 g ELDORAL am dritten Tage zu sprechen und spontan zu essen. Doch ist dies ein Einzelfall, und es wäre nicht richtig, Schlüsse daraus zu ziehen.

Eine letzte Frage ist noch aufzuwerfen, nämlich die, ob Gewöhnungsgefahr naheliegt. Hier kann man natürlich im Rahmen einer klinischen Untersuchung, die sich nicht über große Zeiträume erstreckt, nichts sicheres voraussagen. Tatsache ist ja, daß es kaum ein Schlafmittel gibt, das nicht mißbräuchlich verwendet würde. Doch gibt es Medikamente, die in dieser Hinsicht bevorzugt werden. Die Gründe dafür sind mannigfaltig. So spielt z. B. die „Mode“ eine gewisse Rolle, die leichte Beschaffenheit, vor allem aber eine gewisse euphorisierende Wirkung, die manche Schlafmittel der Barbitursäure-Reihe auf einzelne Menschen haben. Von einer derartigen Wirkung habe ich bei ELDORAL selbst bei Psychopathen, die bekanntlich das Hauptkontingent der Süchtigen darstellen, nie auch nur das Geringste bemerkt.

Zusammenfassung

Es wird über Versuche mit ELDORAL, einem neuen Schlafmittel, berichtet. Es gelang, mit einer Tablette zu 0,25 g ELDORAL bei einer Einschlafdauer von etwa ¾ bis 1 Stunde bei Nervösen und leicht Psychotischen im allgemeinen einen tiefen Schlaf von acht bis neun Stunden zu erzielen, der dem natürlichen Schlaf glich. Nebenwirkungen traten auch bei der doppelten bis dreifachen Gabe nicht auf, nur wurde nach wochenlanger Verabreichung von 0,5 bis 0,75 g täglich vielfach eine gewisse Ermüdung am nächsten Tage festgestellt, die jedoch bei der obenerwähnten Dosierung von einer Tablette nicht eintrat. Bei starken Erregungszuständen war durch ELDORAL keine hypnotische Wirkung zu erzielen. In leichten Fällen erwies es sich auch

tagsüber als Sedativum recht brauchbar. Wenn man die Tatsache zugrunde legt, daß es zwei, wenn auch natürlich nicht scharf getrennte Gruppen von Schlafmitteln gibt, nämlich solche, die den Schlaf beim durchschnittlichen Menschen erzwingen, und solche, die im allgemeinen nur eine Schlafbereitschaft schaffen, so kann gesagt werden, daß ELDORAL zu der zweiten Gruppe gehört. ELDORAL hat sich als ungiftiges und unschädliches Schlafmittel bewährt, das namentlich bei nervöser Schlaflosigkeit sowie bei mäßigen Erregungszuständen zuverlässig wirkt.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Hauptmann für die Anregung zu dem Thema und für die liebenswürdige Förderung meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur

Cloetta und H. W. Maier: Über eine Verbesserung der psychiatrischen Dauernarkosebehandlung. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Berlin 1935.

Cloetta und Thomann: Chem.-physikal. Untersuchungen zur Theorie der Narkose. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1924.

V. Demole: Pharmakologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem des Schlafes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 120, 1927.

v. Economo: Die Pathologie des Schlafes. Handb. der normalen u. pathol. Physiologie, 17. Bd.

Ehrismann: Über den Eintritt von Schlafmitteln der Barbitursäure- und Harnstoffreihe in das ZNS. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 136, 1928.

H. Fischer: Die Rolle des Calciums beim Zustandekommen von Narkose und Erregungszuständen am rindenlosen und am völlig dezerebrierten Tier. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 138. Leipzig 1928.

A. Friedemann: Klinische Studien über Schlaf und Schlafmittel. Deutsche Med. Wochenschr. 1929.

Gierlich: Biologie und Klinik des Schlafes und der Schlaflosigkeit. Med. Welt Nr. 28.

Goldscheider: Über Wesen und Behandlung der Schlaflosigkeit. Wiesbaden 1914.

Béla Hechst: Klinisch-anatomische Beiträge zur zentralen Regulation des Schlaf-Wachseins. 1929.

Heilig und Hoff: Schlafstudien. Klin. Wochenschr. Nr. 46, 1925.

W. R. Heß: Der Schlaf. Klin. Wochenschr. 1933.

Hoff und Wermer: Neue Anwendungsgebiete der Schlafmittel. Wiener klin. Wochenschr. 1928.

Hoff und Wermer: Klinische Untersuchungen über den Angriffspunkt der Analgetica. Klin. Wochenschr. 1929.

E. und J. Keeser: Über die Lokalisation des Veronals, der Phenyläthyl- und Diallylbarbitursäure im Gehirn. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1927.

Laudenheimer: Über Schlafstörungen. Therapie der Gegenwart. Aug./Sept. 1930.

Otto Marburg: Der Schlaf, seine Störungen und deren Behandlung. Springer 1928.

Otto Marburg: Umfrage über die Behandlung der Schlaflosigkeit. Med. Klinik 1930.

M. Müller: Therapie der Geisteskrankheiten. III. Die körperlichen Behandlungsmethoden. Fortschr. d. Neurol. u. Psych. Heft 9, 1935.

E. P. Pick: Die Grundlagen der Schlafmitteltherapie. Fortschr. d. Therapie, 6. Jahrg. Heft 6.

Alex. Pilcz: Über Schlafmittel. Wiener klin. Wochenschr. 1930.

Pohlisch und Panse: Schlafmittelmißbrauch. 1934.

Sarason: Der Schlaf. Mit Beiträgen von v. Economo, Molitor, Pick, Pötzl und Strasser.

v. Stockert: Über Evipan-Natrium-Behandlung in der Psychiatrie.

Trömner: Schlaffunktion und Schlaforgan. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde Bd. 105, 1928.

O. Wuth: Tierexperimentelle Untersuchungen über physiologische Wirkungen einiger Schlafmittel. Der Nervenarzt. 3. Jahrg. 1930.

O. Wuth: Klinik und Therapie der Schlafstörungen. Schweiz. med. Wochenschrift. 61. Jahrg. 1931.

Lebenslauf

Am 2. Oktober 1906 wurde ich, Marianne Henriette G i e l e n, als Tochter des Direktors der Landwirtschaftlichen Schule, Walther Gielen, und seiner Ehefrau, Anna geb. Weidlich, zu Berent im früheren Westpreußen, heutigen Polen, geboren. Meine Schulausbildung erhielt ich an der Höheren Mädchenschule zu Berent, am Lyceum zu Hanau a. M. und an der Studienanstalt zu Offenbach a. M., wo ich Ostern 1928 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte Medizin, zunächst zwei Semester an der Universität Marburg, darauf ein Semester in Graz, verbrachte die beiden nächsten Semester in Halle und bestand dort im Herbst 1930 die ärztliche Vorprüfung. Während des Wintersemesters 1930/31 blieb ich in Halle und ging im Sommersemester 1931 nochmals nach Graz. Die restlichen vier Semester meines Studiums absolvierte ich an der Universität Halle und bestand hier am 16. Dezember 1933 die ärztliche Staatsprüfung. Während meiner Medizinalpraktikantenzeit war ich sieben Monate lang an der Universitäts-Nervenklinik Halle und fünf Monate lang an der Inneren Abteilung des Landkrankenhauses zu Hanau a. M. tätig. Am 1. Januar 1935 erfolgte meine Approbation. Ich besitze die preußische Staatsangehörigkeit und bin in Hanau a. M. beheimatet.

Zur Zeit arbeite ich als außerplanmäßige Assistenzärztin an der Universitäts-Nervenklinik zu Halle a. d. S.